

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1922

THÈSE

N° 1

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE PAR ROBERT DEFLOU

né à Ouzouer-sur-Trézée le 23 Janvier 1895

La Bactériologie de la Coqueluche
Son application au diagnostic
et à la prophylaxie de cette affection

Président : M^r le P^r NOBÉCOURT

1922

Société Générale d'Imprimerie

46, RUE JACOB, 46

PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1922

THÈSE

N° :

251

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE PAR ROBERT DEFLOU

né à Ouzouer-sur-Trézée le 23 Janvier 1895

La Bactériologie de la Coqueluche
Son application au diagnostic
et à la prophylaxie de cette affection

Président : M^r le P^r NOBÉCOURT



1922

Société Générale d'Imprimerie

46, RUE JACOB, 46

— PARIS —

A MONSIEUR NOBÉCOURT

Professeur de Clinique Médicale Infantile

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

*qui a bien voulu nous faire
l'honneur de présider cette thèse*

A MONSIEUR E. LIBERT

Interne des Hôpitaux

*qui nous a inspiré
ce sujet*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

La Bactériologie de la Coqueluche
Son application au diagnostic
et à la prophylaxie de cette affection



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INTRODUCTION

Longtemps la nature et la pathogénie de la coqueluche, qui pour les uns doit son nom au coqueluchon, sorte de capuchon que les gripés se mettaient sur le visage vers le XV^e siècle, et pour les autres au caractère particulier de la toux qui l'a fait comparer au chant du coq, ont été entourés d'obscurités.

D'abord la toux, l'expectoration l'avaient fait considérer comme un catarrhe, une bronchite, puis le caractère spasmodique et suffocant de cette toux avait incité certains auteurs à en faire une affection spasmodique avec névrose.

C'est ainsi que Broussais la définissait : une Bronchite avec vive sensibilité de la muqueuse enflammée ; Guersant une plegmasie spécifique de la membrane muqueuse des dernières ramifications bronchiques avec lésions de l'innervation de l'appareil pulmonaire ; Blache une névrose et Trousseau un catarrhe pulmonaire spécifique dans lequel les deux éléments catarrhe et névrose étaient constamment associés.

Vers 1850, Gendrin dans des leçons cliniques faites à l'hôpital de la Pitié attribuait tous les accidents de la coqueluche à un état catarrhal de la muqueuse des isthmes du larynx et du pharynx.

Un peu plus tard Beau expliquait la production des quintes par l'accumulation de mucosités sur les cordes vocales tuméfiées. Guéneau de Mussy pensait que la coqueluche était due à une irritation directe ou réflexe du pneumogastrique par adénopathie et il attribuait la persistance de la toux convulsive à la tuméfaction des ganglions bronchiques.

Enfin apparût la théorie infectieuse basée sur la contagiosité longtemps discutée d'ailleurs (Stoll-Laennec) et l'évolution bien caractéristique de cette affection.

Depuis 1883, époque à laquelle Bürger a signalé dans l'expectoration des malades atteints de coqueluche la présence de petits bacilles ovoïdes, un très grand nombre d'auteurs ont cherché à découvrir l'agent pathogène spécifique.

Spengler en 1897, Czapslewsky en 1898, Kaplik la même année, Jochmann et Krause en 1901, Reyher en 1903, Bordet et Gengou en 1906, Arnheim en 1908, Vincenzi en 1910 et plus récemment encore Manicatide en 1913 décrivent des bacilles très délicats qui au point

de vue morphologique se rapprochaient tous du bacille que Pfeiffer avait découvert dans l'influenza.

A l'heure actuelle cette théorie infectieuse est la seule admise, mais dans les traités classiques, même les plus récents, on définit encore la coqueluche comme une maladie spécifique et contagieuse dont l'agent pathogène demeure inconnu.

Certains opposent les résultats plus ou moins contradictoires des bactériologistes des différents pays ; quelques uns et particulièrement le Professeur Hutinel, dans le service duquel nous avons fait notre stage à l'hôpital des Enfants malades, font une place d'honneur au bacille décrit par Bordet et Gengou en 1906. Ils décrivent bien sa morphologie, indiquent le milieu de culture qui lui est favorable, mais aucun livre classique n'a encore réuni tous les arguments qui militent en faveur de la spécificité de ce dernier bacille. C'est ainsi que dans la collection Sergent, Ribadeau-Dumas et Babonneix, bien que Weill et Pehu de Lyon qui écrivirent l'article sur la coqueluche reconnaissent la spécificité du bacille de Bordet et Gengou, cette maladie est rangée parmi les Infections à germes inconnus.

De nombreux auteurs se sont efforcés de démontrer la spécificité de ce coccobacille et ont montré la présence constante du germe dans les produits d'expectoration et les crachats dans les premières semaines de la coqueluche. Ils ont réalisé la culture du microbe et ont démontré que sa présence déterminait chez les coquelucheux l'apparition de réactions sérologiques que ne provoquent pas les autres bactéries proposées comme spécifiques par Spengler, Jochman et Krause, Manicattide, etc.

Il a même été possible de reproduire des coqueluches expérimentales et d'isoler une endotoxine (Bordet et Gengou) dont l'action achève de prouver la spécificité du bacille.

C'est ainsi que Klimenko reproduisit la coqueluche expérimentale chez le chien. Il inocula 57 animaux, tous furent malades et beaucoup périrent. Mallory, Horner, Henderson de Boston rendirent également coquelucheux des jeunes chiens et des lapins par trachéotomie puis instillation dans les narines et la trachée de cultures pures. Chez le lapin les lésions sont très nettes mais on n'a jamais pu obtenir ni la toux, ni l'éternuement. De plus, en injectant dans le péritoine de 1/2 à 1 c. c. d'endotoxine pour le cobaye, de 1 à 2 c. c. pour le lapin, on amène la mort de ces animaux en 24 heures.

L'autopsie montre l'existence de lésions identiques en tous points à celles produites par l'injection intra-péritonéale de bacilles coquelucheux à savoir : une exsudation péritonéale abondante, hémorragique,

des pétéchies sous péritonéales nombreuses, une congestion intense de l'intestin et un épanchement pleural très important qui explique la dyspnée extrêmement vive présentée par les animaux quelques heures avant leur mort.

On doit signaler aussi que certains expérimentateurs et particulièrement Nicolle et Blaizot, Nicolle et Conor, Benabu ont obtenu des résultats encourageants avec des sérums et vaccins anticoquelucheux.

Grâce aux résultats particulièrement démonstratifs de toutes ces expériences, la spécificité du bacille de Bordet et Gengou tend aujourd'hui à être, de plus en plus, universellement admise.

Cependant il ne semble pas que ces recherches soient suffisamment sorties du domaine du laboratoire et qu'on ait recherché à en tirer les applications possibles au diagnostic et à la prophylaxie, sauf au Danemark où, à l'institut sérothérapique d'état, une section uniquement chargée du diagnostic de la coqueluche a été créée.

Il nous a paru intéressant de consacrer notre thèse à l'étude des applications de la bactériologie au diagnostic et à la prophylaxie de la coqueluche.

Les procédés de Diagnostic

Ces connaissances bactériologiques récentes peuvent, tout d'abord, servir à établir ou à préciser un diagnostic de coqueluche et cela dans trois conditions principales :

- 1°) Dans le diagnostic précoce des formes normales.
- 2°) Dans le diagnostic des formes frustes.
- 3°) Dans la recherche des porteurs de germe, recherche qui peut avoir une importance particulière au point de vue de la prophylaxie en période épidémique.

Nous exposerons successivement les différents moyens dont nous disposons pour faire le diagnostic bactériologique de la coqueluche et nous discuterons la valeur particulière de chacun d'eux.

Pour établir ce diagnostic bactériologique nous avons à notre disposition deux ordres de procédés : Les uns que nous qualifierons de directs, cherchent à mettre en évidence le germe pathogène lui-même ; ce sont :

1°) la recherche directe du microbe, la bactérioscopie, pourrions-nous dire, dans les exsudats pharyngés ou les expectorations.

2°) la culture sur des milieux appropriés.

Les procédés du second groupe pourraient être qualifiés d'indirects. Ils ne se proposent plus, en effet, la mise en évidence de l'agent pathogène lui-même, mais cherchent à démontrer indirectement sa présence dans l'organisme en décelant diverses propriétés du sérum sanguin qui sont spécifiques et par conséquent étroitement liées à l'infection par le bacille de la coqueluche. Ce sont :

1°) La séroagglutination.

2°) La réaction de déviation du complément.

I PROCEDES DIRECTS

A. — RECHERCHE DIRECTE DU GERME PATHOGENE DANS L'EXPECTORATION OU LES EXUDATS PHARYNGES.

Cette recherche peut-être faite dans les expectorations rejetées après les quintes, mais ici on se heurte à une première difficulté due à ce fait que le nourrisson et le jeune enfant n'ont pas d'expectoration et qu'ils avalent leurs crachats.

On attendra une quinte et si celle-ci tarde à se produire on n'hésitera pas à la provoquer par compression laryngée ou attouchement de la paroi postérieure du pharynx. C'est à la fin de la quinte que l'on prélèvera les mucosités sur une spatule métallique ou à l'aide d'un porte coton stérilisé. Les mucosités ainsi recueillies pourront être examinées directement, ou mieux après lavage dans l'eau physiologique stérilisée pour les débarrasser des germes récoltés au passage dans les voies aériennes supérieures et la bouche.

Il faudra prélever la partie centrale d'une mucosité à l'aide d'un fil de platine et en faire un étalement sur lames, aussi mince que possible. On colorera aisément soit au bleu phéniqué de Kühne, soit mieux au bleu de toluidine phéniqué suivant la formule préconisée par Bordet et Gengou :

Bleu de toluidine (Grübler)	5 grammes
Alcool	100 centi-cubes
Eau	500 grammes

On attend la dissolution complète puis on ajoute 500 grammes d'eau phéniquée à 5 pour 100. On filtre après un jour ou deux.

Si on a affaire à un malade coquelucheux on pourra ainsi constater la présence d'un coccobacille que Bordet et Gengou décrivent pour la première fois en 1900.

C'est un bacille petit, grêle et court, se présentant souvent en navette, plus coloré aux extrémités qu'au centre et plus renflé au centre qu'aux extrémités.

Le bacille de Bordet et Gengou ne prend pas le gram.

La durée de la présence du germe pathogène dans les produits de l'expectoration ne dépasse pas la 4^e semaine de la période convulsive.

Ce procédé est intéressant puisque c'est lui qui, en 1900, permit à Bordet et Gengou de découvrir leur microbe en examinant après coloration au bleu phéniqué un frottis d'exsudat ramené par une quinte de toux chez une petite fille de cinq mois atteinte d'une coqueluche récente et jusque là indemne de toute affection des voies respiratoires ; son abondance et sa prédominance presque exclusive leur avait permis, sans hésitation d'en faire l'agent pathogène spécifique de la coqueluche. Toutefois, au point de vue diagnostic sa valeur n'est pas bien grande car on voit rarement des coqueluches pures, et il est particulièrement difficile, en se basant seulement sur la morphologie, de distinguer le bacille de Bordet et Gengou des microbes du type influenza ou des bactéries de Spengler, de Jochman et Krause qui co-existent le plus souvent avec lui. Il est le plus souvent impossible par ce procédé de pou-

voir affirmer que c'est bien à ce bacille que l'on a affaire, aussi le diagnostic bactériologique resterait-il, le plus souvent en suspens si on ne pouvait recourir à la culture.

B. — CULTURE.

Elle a été souvent faite dans les produits d'expectoration mais elle n'a été que tardivement, en 1906, 6 ans après la découverte du bacille par recherche indirecte.

La culture était rendue plus difficile par suite de la difficulté avec laquelle le germe poussait sur les milieux usuels, aussi Bordet et Gengou ont-ils préconisé un milieu spécial : une gelose sanglante préparée avec un extrait glycérimé de pommes de terre.

En voici la composition :

A 200 c. c. d'eau glycérinée à 4 pour 100 on ajoute 100 gr. de pommes de terre coupées en tranches. On cuit à l'autoclave ; on sépare le liquide et on obtient ainsi un extrait glycériné et concentré de pommes de terre. On prend 50 c. c. de cet extrait en y ajoutant 15 c. c. de la solution physiologique de Na Cl à 0 gr. 6 pour 100 et 5 gr. de gelose. On fait fondre à l'autoclave ; le liquide encore chaud est réparti dans des tubes à réactifs, à raison de 2 à 3 c. c. par tube. On stérilise ; on recueille aseptiquement du sang de lapin que l'on défibrine ou, ce qui est préférable pour les premières cultures, du sang d'homme. A chaque tube contenant le culot de gelose, préalablement fondu, on ajoute partie égale de sang. On agite et on laisse refroidir les tubes inclinés.

Sur ce milieu le bacille se développe assez facilement pour permettre à la recherche par culture d'être appliquée au diagnostic.

On peut, à l'aide de ce procédé faire la recherche de l'agent pathogène de deux façons principales :

1°) par l'ensemencement des produits des mucosités pharyngées ou des expectorations.

2°) par le procédé de l'ensemencement par « projection de gouttelettes » préconisé par Chievitz et Meyer.

1°) *Ensemencement des produits d'expectoration.*

La récolte des mucosités se fait par le même procédé décrit pour la constatation directe du microbe. Les exsudats ramenés dans les quintes de toux sont d'abord délayés à des degrés divers dans la solution physiologique stérile pour les débarrasser des germes de surface, puis on ensemence sur le milieu de Bordet et Gengou. On porte à l'étuve à 37 (température optima) et on examine au bout de 2 ou 3 jours.

Souvent la multiplication microbienne est insuffisante pour donner des colonies visibles à l'œil nu ; mais en promenant un fil de platine sur la partie de la surface qui paraît stérile on ramène en petite quantité le microbe cherché qui, ensemencé sur un deuxième tube, s'y développe beaucoup plus abondamment, de telle sorte qu'après quelques repiquages successifs la culture devient luxuriante.

La culture du bacille de Bordet et Gengou est bien plus blanche, bien plus épaisse que celle du microbe de l'influenza. Ses colonies n'ont pas la teinte bléâtre, diaphane de celles de ce dernier bacille. De plus, le microbe de Bordet et Gengou ne manifeste pas, vis-à-vis de l'hémoglobine la même exigence que le bacille de l'influenza, les bactéries de Spengler, de Jochman et Krause.

Lorsqu'il est acclimaté au laboratoire il est possible de le reensemencer sur gelose azotée parfaitement incolore et il y donne rapidement une couche blanche, d'aspect gras et humide, assez opaque et devenant après deux ou trois jours à peu près aussi épaisse que l'est une colonie de bacilles typhiques sur gelose ordinaire.

On ne peut cultiver le coccobacille sur les milieux habituels stérilisés à l'autoclave mais, par contre, il se développe bien, en affectant des formes plus inconstantes, souvent plus grandes et plus gonflées dans certains milieux liquides, tels que le bouillon gélatiné à 1 pour 100 additionné de partie égale de sang ou de sérum liquide de lapin. Comme tous les milieux liquides, ces derniers milieux se prêtent assez mal à l'isolement d'un germe, aussi sont-ils beaucoup moins intéressants au point de vue qui nous occupe.

2°) Ensemencement par projection de gouttelettes.

Chiewitz et Mewes ont particulièrement insisté sur ce procédé qui a la plus grande valeur au point de vue du diagnostic.

On fait tousser les coquelucheux ou les individus suspects en appuyant sur le dos de leur langue, contre une boîte de Petri contenant le milieu de culture appropriée et placée à 10 centimètres de la bouche. On porte la boîte de Petri, à l'écure à 37° et on l'examine au bout de deux ou trois jours.

Si le microbe a poussé on voit des colonies petites, festonnées et saillantes, semblables à des gouttelettes de mercure dont le nombre peut varier de 2 à 5 et jusqu'à pullulation. La grandeur des colonies varie avec le milieu ; elles atteignent leur maximum au 4^e jour, ayant alors un millimètre de diamètre ; exceptionnellement elles peuvent devenir plus grandes. Elles contiennent un bacille petit, aérobie, gram-négatif, qui se colore en lilas avec le bleu de toluidine phénique.

Chievitz et Meyer font remarquer que les colonies obtenues par ce dernier procédé sont souvent plus grandes que lorsqu'elles proviennent de l'expectoration et ils attribuent ce fait au mode d'ensemencement.

La culture du bacille de Bordet et Gengou a été réalisée par de nombreux auteurs, mais alors qu'en partant des produits d'expectoration on peut constater la présence constante du microbe au début de la coqueluche et jusqu'au 40^e jour après l'apparition des quintes, la méthode de l'ensemencement par projection de gouttelette ne permet plus de le déceler après la deuxième semaine de la période quinteuse. Cette particularité a son importance au point de vue de la propagation de la maladie, aussi nous étendrons-nous plus longuement sur ce sujet dans le chapitre consacré à la prophylaxie.

Des deux méthodes c'est celle de l'ensemencement par projection de gouttelettes qui donne les meilleurs résultats au point de vue du diagnostic. Elle permet d'affirmer la coqueluche avant l'apparition des quintes, au cours de la période catarrhale.

Avec ce dernier procédé utilisé dans un but diagnostique dans de nombreux cas où ils soupçonnaient la coqueluche, Chievitz et Meyer ont toujours obtenu des résultats positifs, leur permettant d'affirmer la maladie souvent après deux jours seulement, quand les malades étaient à la période quinteuse. Par contre ils ne purent jamais obtenir de culture chez les malades qui n'avaient pas la coqueluche mais, ainsi que le prouva l'évolution ultérieure de la maladie, une toux de rhume ordinaire.

Ce procédé, le meilleur pour le diagnostic précoce de l'affection rend, de ce fait les plus importants services à la prophylaxie.

A côté de l'ensemencement des produits d'expectoration nous devons signaler les tentatives d'hémoculture. Celles-ci ne présentent pas d'intérêt au point de vue du diagnostic car elles n'ont pas donné de résultats positifs particulièrement entre les mains de Klimenko.

Le microbe ne pénètre, en effet, dans le sang, ni chez l'homme, ni chez l'animal et demeure cantonné à la surface de la muqueuse des voies respiratoires parmi les cils vibratiles (Mallory, Horner, Henderson).

Son action s'exerce en surface et ses effets à distance sont attribués à l'endotoxine coquelucheuse obtenue par Bordet et Gengou au moyen du procédé de trituration de Besredka avec des cultures du bacille vieilles de trois jours.

II PROCÉDES INDIRECTS

A. — AGGLUTINATION.

Bordet et Gengou avaient remarqué que le sérum des individus n'ayant pas eu la coqueluche n'agglutinait pas le microbe, même à forte dose et que, par contre, le sérum des malades récemment guéris de cette maladie possédait un pouvoir agglutinant constant et manifeste, quoique d'énergie assez modérée.

De nombreux auteurs sont venus confirmer cette opinion :

Pietro Porcelli de Livourne obtint l'agglutination d'une émulsion de microbes dans la solution physiologique à 1/50 au moins, dans 15 cas sur 16, alors que les mêmes sérums de coquelucheux restaient sans action vis-à-vis des bacilles de Pfeiffer et de Czaplewsky. Walter Winholt obtint des résultats semblables dans 18 cas sur 20; H. Giese prétend que l'agglutination n'est pas constante et que s'il survient une complication pulmonaire au cours de la coqueluche, il peut se faire que le sérum sanguin acquière la propriété d'agglutiner le bacille de l'influenza isolé de l'expectoration.

Bordet, après de nombreuses recherches, insiste sur la variabilité de l'agglutination suivant l'échantillon du microbe et suivant le milieu sur lequel il a été cultivé.

Il n'est donc guère possible de se baser sur la propriété que possède le sérum de convalescent d'agglutiner les cultures du microbe pour faire le serodiagnostic de la coqueluche, les résultats obtenus par ce procédé étant par trop inconstants. La déviation du complément, au contraire, a toujours donné satisfaction aux nombreux expérimentateurs qui ont employé cette réaction.

B. — DÉVIATION DU COMPLÉMENT.

Technique.

Pour faire cette réaction on a recours à un antigène fraîchement préparé avec des microbes d'une culture sur gelose-pomme de terre-sang vieille de 48 heures. Cette émulsion correspond à 2.000 millions à peu près de microbes par centimètre cube.

Elle est employée à des degrés de dilution différents dans solution physiologique stérile de Na Cl soit :

8 vol. d'émulsion + 2 vol. de solution salée ; 4 vol. d'émulsion + 6 vol. de sol. salée ; 2 vol. d'émulsion pour 8 vol. de sol. salée ; 1 vol. d'émulsion + 9 vol. de sol. salée ; 1 vol. d'émulsion + 19 vol. de sol. salée.

On emploie toujours 1 c. c. de ces solutions. Le système hémolytique consiste en globules de sang de mouton, en substances sensi-

bilisatrices de sang de mouton préparées sur lapin et comme alexine en sérum frais de cobaye (1 partie d'alexine + 9 parties d'eau).

On emploie des doses de 0,5 c. c. de sang de mouton d'une solution à 5 pour 100 de globules dans la solution physiologique de Na Cl à laquelle on ajoute 0,5 c. c. d'une sol. de substances sensibilisatrices contenant 2 à 3 unités (la force de l'alexine varie dans les sérums des différents cobayes, aussi faut-il déterminer par des essais le minimum d'alexine nécessaire pour obtenir l'hémolyse totale).

C'est cette quantité d'alexine qui sera utilisée dans l'essai principal qui se fait toujours avec du sérum de malade inactivé à des doses de 0,1 ; 0,05 ; 0,02 c. c.

On fait au moyen d'une pipette le mélange des différentes quantités du sérum du malade, d'antigène et d'alexine ; on le laisse 3/4 d'heure à la température ordinaire du laboratoire, puis on le porte au bain marie pendant 3/4 d'heure à 37°.

Pendant ce temps l'antigène réuni aux anticorps, s'il y en a dans le sérum exercera son pouvoir de fixer l'alexine, de sorte que dans les cas positifs, après qu'on aura ajouté du sang de mouton + la substance sensibilisatrice, l'hémolyse sera faible ou nulle après 2 heures de repos au bain marie à 37°.

Il est prudent de prendre un tube témoin dans lequel on ajoute au système hémolytique la plus grande partie de sérum seul employé + 0 c. c. 5 de la solution physiologique stérile de Na Cl, mais pas d'antigène. Il faudra que dans ce tube témoin l'hémolyse soit totale pour qu'on puisse tenir compte de l'essai.

Le degré de l'hémolyse s'exprime par des chiffres tels que 100 indique l'hémolyse totale ; 0 l'absence totale d'hémolyse (fixation de l'alexine) ; les chiffres intermédiaires le degré de l'hémolyse. On compte que l'hémolyse 70 et au-dessus n'a pas donné de réaction.

Résultats.

Bordet et Gengou en 1911 examinèrent 6 sérums d'enfants dont 3 étaient guéris de la coqueluche depuis un temps variant de 15 jours à un mois et 3 normaux. Ils constatèrent que chaque fois le sérum de convalescent fixa le complément d'une manière suffisante à empêcher l'hémolyse, même les jours suivants, alors qu'en présence du sérum normal l'alexine restait parfaitement libre et l'hémolyse immédiate. D'autre part le microbe influenza se comporta en présence du sérum coquelucheux comme en présence d'un sérum normal.

Pietro Porcelli en 1913 trouva la déviation du complément 20 fois sur 21 cas examinés et confirma l'absence totale d'action du sérum coquelucheux sur le bacille de Pfeiffer.

Netter et Mathieu Pierre Weill en 1913, prouvèrent que pendant la 1^{re} semaine des quintes le sérum ne renfermait pas encore de sensibilisatrice spécifique, que celle-ci n'apparaissait que dans la 2^e semaine qu'elle était constamment présente au 15^e jour et que dans la 3^e semaine et plus tard elle était toujours positive. Mathieu P. Weill montra ensuite que la sensibilisatrice persistait longtemps après la guérison, quelquefois même pendant plus de trois ans.

En 1914 E. Renaux, de Bruxelles, fit la réaction de fixation dans 72 cas. 32 fois le sérum provenait d'individus malades ou récemment guéris ; 11 fois de suspects ; 30 fois d'enfants indemnes. Dans le 1^{er} groupe (enfants malades ou récemment guéris) 2 fois seulement la réaction fut négative et les 2 fois le sérum appartenait à des sujets atteints depuis moins de 15 jours. Dans le groupe des suspects (11 cas) 4 sérums donnèrent une réaction positive. Ils appartenaient à des enfants ne présentant pas les signes caractéristiques de la coqueluche, mais qui avaient été en contact avec des coquelucheux ; quelques uns d'entre eux transmirent, d'ailleurs, des coqueluches typiques à d'autres enfants. Les 7 sérums restant de ce groupe donnèrent une réaction négative. Ils appartenaient à des individus qui furent, par la suite, reconnus indemnes de coqueluche. Dans le dernier groupe enfin 29 sérums sur 30 donnèrent une réaction franchement négative, 1 seul donna une réaction partielle.

W. Winholt en 1915 ; Miriam P. Olmstead et Olga R. Povitzyky en 1916 obtinrent des réactions toujours positives avec le bacille de Bordet et Gengou, toujours négatives, au contraire, avec les bacilles du type influenza, en employant du sérum de coquelucheux avérés.

Enfin en 1918 H. Giese après une étude minutieuse portant sur 108 cas, déclare que la déviation du complément est toujours positive à la 3^e semaine de la période quinteuse, parfois à la 2^e, qu'elle présente son maximum au 2^e mois, qu'elle décroît ensuite assez vite tout en pouvant persister pendant plusieurs années et que le sérum de coquelucheux n'a aucune influence sur le bacille influenza.

Toute une série d'auteurs ont confirmé la constance des réactions spécifiques du sérum de coquelucheux vis-à-vis du bacille de Bordet et Gengou en même temps que l'absence de propriétés analogues vis-à-vis des microbes du type influenza décrits par Jochman et Krause, Spengler, Czaplewsky.

De tous ces travaux il résulte que l'apparition de la réaction du complément est malheureusement trop tardive pour servir à l'établissement d'un diagnostic précoce mais que, par contre, cette méthode peut-être extrêmement utile pour dépister les formes frustes de la coqueluche, ou pour établir un diagnostic rétrospectif.

La Prophylaxie

L'étude des mesures prophylactiques devant s'inspirer des idées actuelles relatives à la durée pendant laquelle la coqueluche est contagieuse, il nous a semblé nécessaire de diviser ce chapitre en deux parties :

- 1°) L'étude de la durée de la contagiosité.
- 2°) La prophylaxie proprement dite.

I DUREE DE LA CONTAGIOSITE

Longtemps on a cru que la coqueluche était contagieuse pendant toute la durée des quintes ; il n'en est plus de même depuis la découverte du bacille de Bordet et Gengou qui en est l'agent pathogène.

Chievitz et Meyer se basant sur les résultats obtenus par la culture des produits d'expectoration pensent que la maladie est contagieuse jusqu'à la 4^e semaine après l'apparition des quintes. Weill au contraire, prétend que la coqueluche n'est contagieuse que pendant la période catarrhale et les tous premiers temps (15 jours au grand maximum) de la période quinteuse. Nous nous rangeons à cet avis car ce n'est pas par les crachats que se propage la maladie mais par la toux.

Après de nombreuses recherches Chievitz et Meyer montrèrent, en effet, que le microbe était toujours présent dans les produits de l'expectoration pendant les 2 premières semaines de la période convulsive, dans 2/3 des cas seulement à la fin de la 2^e semaine, dans 1/3 des cas à la 3^e semaine et 3 fois seulement sur 36 examens à la 4^e semaine. Plus tard sur 58 examens nouveaux ils ne réussirent qu'une seule fois la culture pure du microbe dans l'expectoration, chez un malade qui avait toussé pendant 5 à 6 semaines au 40^e jour de la maladie et encore, ne purent-ils, par la suite jamais retrouver le microbe chez ce malade malgré des recherches répétées.

Ceci ne prouve peut-être pas que le microbe soit complètement disparu et que, par conséquent, la maladie ne soit plus contagieuse. En effet, le nombre des microbes pourrait simplement être trop minime pour en permettre la culture, ou bien l'existence d'autres germes trop abondants pourrait les cacher. C'est ainsi que les expériences faites ont montré que la présence d'une bronchite ou d'une broncho-pneumonie entravait la culture pure.

Jusqu'ici cependant la pratique a donné raison à la théorie, aussi Chievitz et Meyer estiment que la coqueluche n'est contagieuse que pendant 4 semaines et ils autorisent, sans hésitation, le retour des enfants aux écoles, crèches et asiles quand la période convulsive a duré 1 mois, si deux examens d'expectoration ne révèlent pas la présence du microbe.

Jamais dans ces conditions les enfants rendus à la vie commune n'ont propagé la maladie bien qu'ils eussent encore de fortes quintes accompagnées de vomissements.

Chievitz et Meyer reçurent à leur clinique 33 enfants pour y constater s'ils avaient la coqueluche. Ils ne l'avaient pas et bien qu'ils aient été mêlés à d'autres enfants ayant une vieille coqueluche aucun cas de contagion ne se produisit. De plus de nombreux malades reçus comme suspects de coqueluche mais qui ne l'avaient pas, ont pu séjourner à leur clinique pendant un à deux mois au milieu de malades ayant une vieille coqueluche sans qu'aucun d'eux soit atteint. C'est seulement quand ils reçurent un enfant avec une coqueluche récente et à son début qu'ils contractèrent la maladie.

Weill soutient que la coqueluche est contagieuse pendant un temps beaucoup plus court encore, la présence du microbe dans les crachats ne suffisant pas à prouver la contagiosité qui serait particulièrement à redouter à la période catarrhale. D'après lui, la contagion très fréquente à la ville serait extrêmement rare à l'hôpital. Il explique cette anomalie par le fait que les enfants coquelucheux ne sont hospitalisés qu'après l'apparition des quintes, les parents gardant chez eux les malades atteints de simples rhumes mais les éloignant, au contraire, dès l'apparition des quintes caractéristiques qui leur inspirent des craintes au sujet de leurs autres enfants.

Comby s'est rangé à cet avis et déclare que dans son service à l'hôpital des Enfants malades, les cas intérieurs de coqueluche se produisent dans la salle commune où sont reçus, par erreur, des enfants n'ayant pas encore de quintes ou n'ayant eu que des quintes ébauchées. Au pavillon de la coqueluche qui abrite les enfants à la période quinteuse, atteints incontestablement et depuis un certain temps déjà de leur maladie, il n'a jamais vu, depuis plus de 30 ans, un enfant reçu par erreur (laryngite striduleuse, toux, rougeole, grippe) contracter la maladie.

La statistique du docteur J. Renault à l'hôpital St-Louis donne les mêmes résultats. De 1911 à 1922 on a soigné au service de la contagion, où les enfants sont dans des boxes, mais où les coquelucheux ne sont pas spécialement isolés des autres malades, 532 enfants atteints

de coqueluche. Pendant le même laps de temps 5691 autres malades ont été soignés dans ce même service pour diverses maladies infectieuses. Malgré le pourcentage élevé : 10,69 pour cent de coquelucheux on n'a jamais observé un cas de contagion intérieure.

Nous ferons remarquer, par contre, que les précautions les plus minutieuses ne réussissent pas à empêcher d'une manière absolue la contagion hospitalière de la scarlatine et surtout de la rougeole ou de la varicelle.

Pour venir à l'appui de ce qu'il avance, Weill cite de nombreuses observations. En voici quelques unes :

Observation N° 1.

Il eut l'occasion de mettre en contact à la campagne, pendant toute une journée sa fille âgée de 10 ans avec 2 autres enfants atteintes de quintes coquelucheuses depuis 15 jours. Elle partagea leurs jeux et leurs repas sans être contaminée et sans avoir l'immunité, puisque 2 ans plus tard elle contractait une coqueluche intense.

Observation N° 2.

93 enfants âgés de moins de 7 ans, n'ayant jamais eu la coqueluche, non alités, se promenant librement dans la salle et exposés à des contacts répétés avec des coquelucheux à la période quinteuse, ayant leurs lits à côté de ceux des coquelucheux, parfois même encadrés par eux, jouant et prenant leurs repas avec eux purent, en deux ans, être ainsi mis en rapport constant avec des malades atteints d'une vieille coqueluche sans qu'aucun de ces 93 enfants ne contractât la maladie.

Sur une autre expérience où le nombre des candidats à la coqueluche était de 104 il n'y eut encore aucun cas de contagion. Cependant ces enfants n'étaient pas immunisés puisque, par la suite, un certain nombre d'entre eux furent hospitalisés à nouveau, pour coqueluche cette fois.

Observation N° 3.

Du Docteur Dietrich de Besançon (prise alors qu'il était médecin de colonisation en Kabylie).

« La veille de la rentrée d'octobre, l'institutrice du centre où j'habitais revint de vacances avec ses deux enfants atteints de coqueluche en pleine période quinteuse. N'ayant personne à qui les confier cette femme était obligée de les avoir auprès d'elle pendant la durée des classes. Aussi grand émoi parmi la population que mon optimisme ne réussit d'abord qu'imparfaitement à dissiper. Cependant petit à petit les parents se décidèrent à envoyer quand même leurs enfants à l'école. Une vingtaine d'entre eux furent ainsi réunis 6 heu-

res chaque jour en compagnie des petits coquelucheux qui ne se faisaient pas faute de tousser et cracher. Or il n'y eut aucun cas de contagion et cependant la Kabylie est ravagée chaque année par de nombreuses épidémies de coqueluche. Rien ne manquait donc à la contagion que l'agent infectieux lui-même ».

Observation N° 4.

Un biberon ayant servi à un nourrisson en pleines quintes de coqueluche fut employé de suite après, sans précaution aucune (pas de lavage de la tétine) pour d'autres nourrissons et il n'y eut pas transmission de la maladie.

Observation N° 5.

Weill eut l'occasion de faire des observations minutieuses à la suite de petites épidémies de coqueluche survenues en ville. Chaque fois il pût préciser les dates des contacts entre enfants sains et malades. Dans tous les cas de contagion observés les contacts avaient eu lieu avant la période des quintes.

Observation N° 6.

Feer de Zurich observa soigneusement trois épidémies de coqueluche hospitalière survenues dans son service pendant ces dernières années. Chaque fois, la source de l'épidémie était un enfant n'ayant pas encore eu de quinte. Dès la première quinte, en effet, les enfants contagionnés étaient séparés des autres et cependant l'épidémie se montrait. D'autre part, dans chaque épidémie les enfants contagionnés étaient reçus à l'hôpital depuis plus de 2 semaines ce qui écartait l'hypothèse de cas d'importation ; c'était donc bien à l'hôpital qu'ils avaient contracté la maladie et cela sans que jamais auparavant on ait entendu de quinte.

De toutes ces observations Weill conclut que la coqueluche est contagieuse surtout à la période catarrhale et qu'on peut considérer la contagiosité comme épuisée après une semaine de quintes caractéristiques.

C'est aussi notre opinion, aussi voulons-nous citer deux observations personnelles recueillies dans des cas où il nous fut très facile de suivre nos malades.

Observation personnelle N° 1 :

Nous avons eu l'occasion de soigner un cas de coqueluche chez une enfant dans une famille qui en possédait quatre.

Dès que le diagnostic fut posé, et il le fut à la 1^{re} quinte caractéristique, les 3 autres enfants, jusqu'alors bien portants, furent confiés à des parents habitant un pays voisin où il n'y avait aucun cas de coqueluche. Malgré les précautions prises deux de ces enfants contractèrent également la maladie, l'un le 6^e, l'autre le 7^e jour après leur arrivée.

Ils avaient donc été contagionnés par leur sœur alors qu'elle était encore à la période catarrhale.

Observation personnelle N° 2 :

Etant au repos dans un petit village de l'arrière nous soignons une petite fille de 4 ans atteinte de coqueluche depuis une quinzaine de jours, c'est-à-dire à la 3^e semaine de la période quinteuse. Au cours d'un bombardement sa mère fut tuée. Il n'y avait personne pour s'occuper de la petite, aussi fut-elle recueillie par sa tante habitant le même pays et ayant deux enfants, l'un de 4, l'autre de 6 ans, qui n'avaient encore pas eu la coqueluche. Malgré un contact incessant avec ses cousins, les 3 enfants couchaient, en effet, dans la même chambre, notre petite malade qui eut encore des quintes caractéristiques pendant près d'un mois ne les contagionna point.

Nous partageons donc l'opinion de Weill et avec cet auteur nous pensons que la coqueluche n'est plus contagieuse 15 jours après l'apparition des quintes.

Si Chievitz et Meyer ont fixé à 4 semaines la durée de la contagiosité, c'est parce qu'ils avaient constaté la présence, relativement assez fréquente du bacille de Bordet et Gengou dans les crachats quand la coqueluche était arrivée au 4^e septennaire mais, ainsi que nous avons déjà insisté à ce sujet, ce mode de contagion par les crachats doit, s'il existe, être extrêmement rare. Dans la pratique c'est par la toux que se propage le microbe à l'aide des particules microscopiques projetées, et la méthode d'ensemencement par projection de gouttelettes a démontré qu'il n'était possible d'obtenir de culture du microbe qu'à la période catarrhale et la 1^{re} semaine de la période quinteuse.

Ces notions précises sur la durée de la contagiosité étant établies nous pouvons maintenant aborder utilement l'étude de la prophylaxie.

II LA PROPHYLAXIE

Les mesures prophylactiques contre la coqueluche seront différentes selon le lieu où éclatera la maladie, dans la famille ou dans une collectivité d'enfants. Nous envisagerons successivement tous les cas qui pourront se présenter.

PROPHYLAXIE DANS LA FAMILLE.

On devra recommander l'isolement bien que ce soit souvent une mesure illusoire, les enfants vivant en commun, ayant puisé la contagion à la même source et s'étant infectés en série.

Dès que la coqueluche aura été reconnue d'une façon sûre, il faudra éviter le contact des enfants malades et des suspects avec d'autres sujets. Les enfants suspects ce sont, non seulement les enfants qui toussent en quintes, mais aussi les frères et les sœurs qui habitent avec eux et n'ont pas encore fait acte de coquelucheux. En période épidémique ce sont surtout les suspects qu'il faudrait isoler, car le plus souvent ce sont eux qui propagent la maladie sans qu'on y fasse attention. La durée de cet isolement ne devrait pas être inférieure à 15 jours après l'apparition des quintes chez les coquelucheux reconnus.

Un autre point important pour la prophylaxie c'est d'empêcher l'éclosion des complications aussi, s'il y a plusieurs coquelucheux, ne devra-t-on pas les réunir dans une même chambre ; l'un des malades étant susceptible d'avoir une forme plus grave capable d'influencer défavorablement les formes plus bénignes des autres. A plus forte raison les formes compliquées seront séparées des autres.

Il faudra aussi prendre certaines précautions spéciales suivant l'âge du sujet. Luttinger de New-York, déclare en effet, d'après une statistique portant sur 10.000 cas, que la proportion des coqueluches est de 19,40 % au-dessous de 1 an ; de 20,1 % de 1 à 2 ans ; de 40,1 % de 2 à 5 ans ; de 17,9 % de 5 à 10 ans ; de 2,3 % à 15 ans et au-dessus. La proportion donne 84 % au-dessous de 5 ans et sur ce nombre 50 % concernant les enfants de 2 à 5 ans.

D'autre part, d'après le même auteur, la mortalité serait de 50,8 % au-dessous de 1 an, de 27,3 % de 1 à 2 ans ; de 18 % de 2 à 5 ans ; de 2,7 % de 5 à 15 ans et de 0,3 % au-dessus de cette âge. Ces chiffres de mortalité nous semblent exagérés. Ils s'expliquent toutefois car ils ne tiennent compte que des cas hospitalisés, qui sont incontestablement les plus graves.

On voit que la coqueluche est particulièrement grave chez le nourrisson, aussi dans toute famille où il y en a un il faudrait le tenir à l'écart des personnes toussant et éternuant, pendant tout le temps nécessaire à s'assurer qu'il s'agit ou non de coqueluche.

S'il faut prendre les plus grandes précautions pour la protection de la 1^{re} enfance contre les risques de transmission de la maladie on peut avoir moins de craintes vis-à-vis des sujets plus avancés en âge. Cependant on se rappellera que les vieillards ont des chances de voir,

comme pour la vaccine, leur immunité décroître et que la coqueluche peut chez eux occasionner des troubles de la circulation cérébrale et même des ruptures vasculaires si la toux est quinteuse, ce qui assombrit singulièrement le pronostic. C'est pourquoi il est nécessaire de protéger les vieillards beaucoup plus soigneusement que les adultes contre les risques de transmission.

Nous allons maintenant traiter la question de la prophylaxie de la coqueluche quand il s'agit de collectivité d'enfants : Hôpitaux, crèches, asiles, écoles.

1° Prophylaxie à l'hôpital.

Pour éviter toute contagion il faudrait, comme la pratique tend à se répandre, recevoir tous les malades entrant dans une salle spéciale où chaque enfant serait isolé dans une boxe pendant un temps égal à la durée d'incubation de la plupart des maladies infectieuses de l'enfance, soit 15 jours en moyenne. Après ce délai, si l'enfant ne tousse pas il n'y a plus à craindre la menace d'une coqueluche, aussi pourrait-on autoriser son entrée à la salle commune. Si, au contraire, la toux survenait après 15 jours d'isolement, on chercherait à faire l'ensemencement par projection de gouttelettes qu'on renouvellerait 2 ou 3 fois en cas d'insuccès. S'il était impossible de recourir à ce procédé de culture il faudrait attendre que la bronchite catarrhale ait eu le temps de devenir convulsive, soit un minimum de 15 jours.

Les quintes une fois survenues on maintiendrait encore l'isolement (l'isolement par boxe est suffisant) pendant une durée maxima de 15 jours à 3 semaines.

Naturellement, et plus qu'à la famille encore, les cas compliqués : bronchites graves, broncho-pneumonies seront isolés des coqueluches simples.

Il sera bon, en outre, de conseiller au personnel de se protéger contre les émanations salivaires ou bronchiques des coquelucheux et de se laver les mains en quittant les malades, bien qu'on n'ait jamais vu de cas de contagion indirecte, la coqueluche se communiquant d'homme à homme sans utiliser d'intermédiaires.

La question de la fermeture d'une salle où se trouvent des coquelucheux au stade quinteux ne se pose plus, l'isolement par boxe étant partout reconnu maintenant comme un procédé de défense suffisant.

2° Prophylaxie dans les crèches, les garderies d'enfants.

Il en faut écarter sans pitié tout sujet qui tousse sans chercher à faire de diagnostic plus précis et ne le laisser revenir qu'avec un certificat médical.

Pour plus de prudence il faudrait encore attendre un minimum de 15 jours si l'enfant continue à tousser, même sans altération de l'état général.

3° *Prophylaxie à l'école.*

Elle aurait dû se modifier avec les idées actuelles sur la durée de la contagiosité de la coqueluche. En France l'arrêté ministériel du 5 février 1912 fixe la durée de l'éviction du coquelucheux à 30 jours après la disparition des quintes spasmodiques constatée par un certificat médical. Le même décret spécifie que, si le malade n'a pas été isolé, les frères et sœurs ne seront autorisés à rentrer à l'école qu'en même temps que lui, à moins qu'ils n'aient été eux-mêmes atteints. Si, au contraire, le malade a été isolé, la réadmission des frères et sœurs aura lieu après un délai qui, pour la coqueluche a été fixé à 21 jours.

La durée de cette éviction est beaucoup trop longue et cause un tort énorme aux enfants dont elle arrête les études. La dernière quinte de toux peut, en effet, se faire attendre fort longtemps. N'existe-t-il pas des « tics coquelucheux » (Colin et Lesage) et certains sujets, guéris de la coqueluche ne peuvent-ils pas « tousser en coqueluche » pendant un certain temps chaque fois qu'ils contracteront une bronchite ou un rhume ?

Au Danemark un décret du ministre de l'Instruction publique autorise le retour des enfants à l'école quand la période convulsive a duré 4 semaines. Ce n'est donc pas 30 jours après la dernière quinte mais un mois après la 1^{re} qu'est levé l'interdit et cependant dans ce pays les épidémies de coqueluche ne sont pas plus fréquentes qu'en France. Il nous faudrait adopter cette mesure.

Le licenciement d'une classe n'est pas une mesure à recommander : les enfants n'allant pas à l'école et n'étant pas suffisamment surveillés chez eux, en profitent pour se réunir et jouer ensemble. Ils augmentent ainsi les risques de contagion que l'on a voulu éloigner d'eux.

Il est préférable, au contraire, d'éviter les contacts, en dehors de l'école et aux récréations, des sujets des classes contaminées avec les enfants des autres classes.

La coqueluche, d'ailleurs, ne donne pas d'épidémies massives et ne nécessite pas l'emploi de mesures aussi rigoureuses que la grippe. A l'école même la coqueluche se diffuse assez rarement.

Une statistique américaine de la Whoping Congh Clinic portant sur 2310 cas de coqueluche dont la source avait été soigneusement recherchée montra que 60 fois sur 100 la contagion venait des enfants du voisinage ; 10 fois sur 100 de visiteurs ou de parties de jeu ; 7 fois sur 100 seulement de l'école.

On voit qu'à l'école la contagion est assez réduite et encore ne peut-on tenir compte de toutes les contagions possibles dans les théâtres, cinémas, églises, tramway, chemin de fer etc...

La diffusion de la coqueluche par l'école est donc assez minime, aussi la fermeture de celle-ci en cas d'épidémie ne nous paraît-elle pas une mesure des plus utiles et des plus efficaces : il suffit d'en exclure les enfants qui toussent et surtout ceux qui n'ont pas encore eu de quintes pendant une quinzaine de jours au moins.

Il faudrait mettre à la disposition du service médical des écoles et des collèges un service de bactériologie uniquement affecté à la recherche du bacille de Bordet et Gengou. Pour éliminer les enfants suspects on aurait recours à l'ensemencement par projection de gouttelettes. On a vu que cette méthode permettait toujours d'obtenir des cultures à la période catarrhale, c'est-à-dire à une période où le diagnostic n'est pas encore fait, d'où sa grande utilité au point de vue prophylactique. De plus on obtient ainsi des renseignements rapides (souvent au bout de deux jours) ce qui permet de limiter au minimum la durée de la suspicion.

Ce procédé est employé avec le plus grand succès au Danemark, où depuis 1916 l'institut sérothérapique d'état, envoie des milieux de culture dans des boîtes en fer blanc, transportables par la poste, à l'usage des sections d'enfants des hôpitaux, des crèches, des salles d'asile, des médecins des écoles, et aussi des médecins praticiens.

Il serait à souhaiter que cette méthode soit appliquée en France où elle rendrait, en ce qui concerne le diagnostic précoce de la coqueluche et par la même occasion à la prophylaxie de cette maladie les plus remarquables services.

CONCLUSIONS

De tout ce qui précède nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

1) L'agent pathogène de la coqueluche est sans conteste le bacille de Bordet et Gengon. L'examen direct de préparations colorées d'exsudat coquelucheux a montré sa présence constante au début de cette affection et sa culture a été réalisée par de nombreux auteurs. Cet agent pathogène entraîne l'apparition de réactions sérologiques spécifiques : agglutination, déviation du complément. Enfin le bacille de Bordet et Gengon et son endotoxine ont permis la reproduction de coqueluches expérimentales chez le chien et le lapin.

2) Le laboratoire peut servir utilement au diagnostic et à la prophylaxie de la coqueluche en permettant :

a) un diagnostic précoce notamment par le procédé d'ensemencement par projection de gouttelettes.

b) le diagnostic des formes frustes.

c) la recherche des porteurs de germe.

3) De nombreux travaux ont montré que l'agent pathogène ne pouvait plus être décelé dans les mucosités pharyngées et les crachats après la 4^e semaine qui suit l'apparition des quintes et le procédé d'ensemencement par projection de gouttelettes ne permet plus la culture du microbe après le 2^e semaine de la période quinteuse.

4) Les faits cliniques sont en accord absolu avec les résultats donnés par ce dernier procédé de culture pour démontrer que la coqueluche n'est contagieuse qu'à la période catarrhale et pendant les deux premières semaines, au grand maximum, de la période quinteuse.

5) Il semble que ces notions peuvent servir utilement à la modification des mesures prophylactiques actuellement en vigueur en France, et particulièrement le règlement d'Hygiène scolaire, fixé par l'arrêté ministériel du 5 février 1912, n'autorisant le retour de l'enfant à l'école que 30 jours après la disparition absolue des quintes spasmodiques constatée par un certificat médical.

On pourrait, comme au Danemark, limiter la durée de l'éviction à 4 semaines après l'apparition des quintes si deux examens d'expectoration faits à quelques jours d'intervalle ne permettraient pas la décou-

verte du microbe. Pour éliminer les suspects il faudrait avoir recours à la méthode d'ensemencement par projection de gouttelettes. Un service de bactériologie, spécialement affecté à la recherche du bacille de Bordet et Gengou, devait être mis à la disposition du service médical des écoles et des collèges.

6) On peut enfin espérer que bientôt les sérums et vaccins spécifiques, qui, entre les mains de certains auteurs ont déjà donné d'intéressants résultats seront suffisamment au point pour résoudre plus simplement la question de la prophylaxie et de la thérapeutique de la coqueluche.

Vu : *Le Président,*
NOBÉCOURT

Vu
et permis d'imprimer :
Le Recteur
de l'Académie de Paris

Vu :
Le Doyen,

BIBLIOGRAPHIE

ARNHEIM G., Beitrag zur Ätiologie des Kenchhustens (Berliner Klin-Wochenschr 1900) — Zur Pathogenese des Kenchhustens (Berliner Klin Woch, 1903) — Ueber den gegenwärtigen Stand der Kenchhustenfrage (Berliner Klin Woch. 1908) — Kenchhustenuntersuchungen (Arch. für Kinderheilk 1909) — Bemerkungen zu Klimenko (Centralbl f. Bakter 1911) — G. BENABU, Sur une série de 18 malades traités par le sérum anticoquelucheux fluoruré de l'Institut Pasteur de Tunis (Arch. Inst. Pasteur de Tunis 1917) — A. BESREDKA. Les endotoxines microbiennes (Revue Bull. Inst. Pasteur 1914) — BORDET et GENGOU. Le microbe de la coqueluche (Ann. Inst. Pasteur 1906) — Note complémentaire sur le microbe de la coqueluche (Ann. Inst. Pasteur 1907) — Étiologie de la coqueluche — État actuel de la question (Centralbl. f. Bakter 1909) — L'endotoxine coquelucheuse (Ann. Inst. Pasteur 1909) — Le diagnostic de la coqueluche fruste par la méthode de fixation de l'alexine (Centralbl. f. Bakter 1911) — BORDET et SLEESWYK. Serodiagnostic et variabilité des microbes suivant le milieu de culture (Ann. Inst. Pasteur 1910) — BORDET Note complémentaire sur le microbe de la coqueluche et sa variabilité au point de vue du sérodiagnostic et de la toxicité (Centralbl f. Bakter 1909) — CZAPLEWSKI et HENSEL. (Bakteriologische Untersuchungen bei Kenchhusten (Deutsche Med. Woch 1898) — CHIEVITZ et MEYER. Recherches sur la coqueluche (Ann. Inst. Pasteur 1916) — J. COMBY Épidémiologie et bactériologie de la coqueluche (Arch. Méd. des Enfants, 1917) — H. GIESE. Recherches sur le bacille de Bordet et son apparition dans la coqueluche (Ann. Inst. Pasteur 1918) — JACOBSEN et A. MEYER. Untersøgelse over Kighostelbacillen-Bordet et Gengou bacillus (Hospitallstidende 1915) — JOCHMAN. Zur Ätiologie des Kenchhustens (Centralbl f. Bakter 1902) — JOCHMAN et KRAUSE. Zur Ätiologie des Kenchhustens (Zeitschr f. Hygiene 1901) — KLIMENKO. Zur Frage über den Kenchhusteneneger von Bordet et Gengou (Centralbl f. Bakter 1907) — Zur Ätiologie der Kenchhustens (Deutsch Med. Woch 1908) — Ueber das Kenchhustensstehen von Bordet et Gengou (Centralbl f. Bakter 1909) — Die Ätiologie der Kenchhustens ; Experimenteller Kenchhustens (Centralbl f. Bakter 1909) — Morphologie und Bio-

logie des Kenchhustenbacillus (Centralbl f. Bakter 1909) — Bakteriologischenuntersuchungen des Blutes von Kenchhusten Kranken Kindern und von mit Kenchhusteninfizierten Tieven (Centralbl f. Bakter 1910) — Sur le sérum anticoquelucheux et son emploi (Arch. des Sciences biol. publiées par l'Inst. Impérial de médecine expérimentale 1912) — KĚPLIK. Die Bakteriologie der Kenchhustens (Centralbl f. Bakter 1897) — E. LIBERT. Bactériologie de la coqueluche — Le rôle du bacille de Bordet et Gengon (Annales de Médecine 1920) — MALLORY-HORNER et HENDERSON. The relation of the Bordet-Gengon's bacillus to the lesion of Pertussis (Journ. of med. research T. XXVII fasc. 4 p. 391) — MANICATIDE. Ueber die Ätiologie und serotherapie des Kenchhustens (Zeitschr. für Hygiene Bd 4) Der Komplementbindungsworgang bei Kenchhustens (Zeitschrib für Kinderheilk 1913) — NETTER et Mathieu Pierre WEILL. La déviation du complément par le bacille de Bordet et Gengon dans la coqueluche (C. R. Soc. de Biol. T. LXXIV 1913 p. 236) — Ch. NICOLLE et A. CONOR. Vaccinothérapie dans la coqueluche (C. R. Académie des Sciences 1913) — Ch. NICOLLE et L. BLAIZOT. Traitement de la coqueluche par un vaccin anticoquelucheux fluoruré (Arch. Inst. Pasteur de Tunis 1917) — MIRIAM P. OLMSTEAD et OLGA R. POVITZKY. The complement fixation of the Bordet-Gengon's bacillus (Journ. of Med. research 1916) — PIETRO PORCELLI. Ezziologica della Pertosse. Studi sperimentale (Livourne 1913) — E. RENAUX. Le microbe de Bordet et Gengon agent étiologique de la coqueluche (Centralbl f. Bakter 1914) — REYHER. Zur Ätiologie der Kenchhustens (Jahrbuch. f. Kinderheilk 1903) — Ein weiterer Beitrag zur Pathologie der Kenchhustens (Charité Ann. 1904) — Bakteriologische untersuchungen bei Kenchhusten (Verh. der Geleschaft f. Kinderheilk 1905) — Ueber die Bedeutung der Bakteriologische Befunde bei den im Verlaufe des Kenchhustens auftretenden Bronchopneumonien (Centralbl f. Bakter 1907) — SPENGLER. Bakteriologische Untersuchimgen bei Kenchhusten Deutsche med. Woch. 1897) — VINCENZI. Zur Ätiologie der Kenchhustens (Centralbe f. Bakter 1907) — MATHIEU PIERRE WEILL. La déviation du complément vis-à-vis du bacille de Bordet et Gengon dans la coqueluche (C. R. Soc. de Biol. TLXXIV p. 260) — E. WEILL Congrès de Méd. Inf. de Lyon 1894. — Quelques considérations sur l'étiologie et la prophylaxie de la coqueluche (Journ. de Méd. de Lyon, Janvier 1921) — WEILL et PEHU. Prophylaxie et Traitement de la coqueluche (Sem. Méd. 1901).

